



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Rec'd PCT/P 16 MAR 2005



(11) EP 1 346 977 A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
24.09.2003 Patentblatt 2003/39

(21) Anmeldenummer: 03004920.9

(22) Anmeldetag: 07.03.2003

(51) Int Cl.7: C07C 213/00, C07C 231/18,
C07C 51/347, C07C 67/00,
C07C 215/30, C07C 235/34,
C07C 59/48, C07C 69/732,
C07D 333/20

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK

(30) Priorität: 20.03.2002 DE 10212301

(71) Anmelder: Bayer Aktiengesellschaft
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• Eckert, Markus, Dr.
Shanghai 200050 (CN)
• Dreisbach, Claus, Dr.
42799 Leichlingen (DE)
• Bosch, Boris, Dr.
50668 Köln (DE)
• Stolle, Andreas, Dr.
42327 Wuppertal (DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von Aryl-aminopropanolen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Aryl-aminopropanolen und deren Verwendung sowie Zwischenprodukte.

EP 1 346 977 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Aryl-aminopropanolen und deren Verwendung sowie Zwischenprodukte.

[0002] 1-Aryl-3-aminopropan-1-ole haben insbesondere als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln technische Bedeutung erlangt. So dienen einige 1-Aryl-3-aminopropan-1-ole beispielsweise als Vorläufersubstanzen für die Herstellung von Serotonin- oder Noradrenalin-Aufnahmehemmern. Bei einigen dieser Inhibitoren konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte Enantiomere nicht nur inaktiv oder weniger aktiv sind, sondern sogar unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen können (US-A 5.104.899).

[0003] Corey und Reichard (Tetrahedron Letters, 39, 5207, 1989) beschreiben ein Verfahren zur Herstellung von S-Fluoxetin, bei dem in einem wichtigen Schritt 3-Chlorpropiofenon mit einem chiralen Boran asymmetrisch zu S-3-Chlor-1-phenyl-1-propanol reduziert wird.

[0004] Nach Umsetzung mit Natriumiodid und Methylamin wird dann (S)-3-(Methylamino)-1-phenyl-propan-1-ol erhalten, das weiter zum Endprodukt umgesetzt werden kann. Nachteilig an diesem Verfahren ist, dass teure Reagentien eingesetzt werden müssen und die Gesamtausbeute bei lediglich 77 bis 82 % liegt.

[0005] Ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereichertem (1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol ausgehend von 1-(2-Thiophen-yl)-3-chlorpropan-1-on wird in Chirality 2000, 12, 26-29 beschrieben. Nach der Reduktion zum racemischen 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanol wird das Racemat enzymatisch getrennt und das (S)-Enantiomer weiter mit NaI und Methylamin zu (S)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-propan-1-ol umgesetzt. Diese Methode hat den Nachteil, dass bei enzymatischen Racemattrennungen prinzipiell nur 50 % des gewünschten Enantiomers erhalten werden können und die Gesamtausbeute daher wirtschaftlich nicht akzeptabel ist.

[0006] Eine ähnliche Syntheseroute wird in J. Lab. Comp. Radiopharm. 1995, 36, 213-223 beschrieben, in der 1-(2-Thiophen-yl)-3-chlorpropan-1-on mit Boran und einem Oxazaborolidin asymmetrisch reduziert wird. Die Ausbeute in diesem Schritt beträgt nur 61 %, was das Gesamtverfahren unwirtschaftlich macht.

[0007] Es bestand daher das Bedürfnis, ein effizientes und breit anwendbares Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Aryl-aminopropanolen bereitzustellen, das von einfach erhältlichen Edukten ausgeht.

[0008] Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (I) gefunden



in der

Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und
 R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ -Aryl oder $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ -Arylalkyl stehen oder die beiden Reste R^1 und R^2 zusammen für $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ -Alkylen stehen,

das dadurch gekennzeichnet ist, dass

a) Verbindungen der Formel (II) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (III) oder Verbindungen der Formel (IV) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) überführt werden



wobei jeweils

Ar die unter der Formel (I) genannte Bedeutung besitzt und
 R¹ und R² die unter der Formel (I) genannte Bedeutung besitzen und
 R³ für Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₁₄-Aryl oder C₅-C₁₅-Arylalkyl steht.

und wobei die Umsetzung

- in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators
- mit Wasserstoff oder einer Wasserstoff übertragenden Verbindung oder einer Mischung davon erfolgt, und

b) für den Fall, dass für Schritt a) Verbindungen der Formel (II) eingesetzt wurden, die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (III) mit Aminen der Formel (VI)



in der R¹ und R² die unter der Formel (I) genannte Bedeutung besitzen, zu enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (V) mit der oben genannten Bedeutung umgesetzt werden und

c) die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (V) durch Reduktion in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (I) mit der oben genannten Bedeutung überführt werden.

[0009] Es sei darauf hingewiesen, dass vom Umfang der Erfindung auch beliebige Kombinationen der genannten Bereiche und Vorzugsbereiche für jedes Merkmal umfasst sind.

[0010] Enantiomerenangereicht im Sinne der Erfindung bedeutet enantiomerenreine Verbindungen oder Mischungen von Enantiomeren einer Verbindung, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee (enantiomeric excess) genannt, im Vergleich zum anderen Enantiomer vorliegt. Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 10 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 60 bis 100 % ee und ganz besonders bevorzugt 85 bis 100 % ee.

[0011] Enantiomerenangereicht im Sinne der Erfindung bezieht sich insbesondere auf die Konfiguration des Kohlenstoffatoms, das dem Rest Ar benachbart ist.

[0012] In den Formeln (I) bis (V) steht Ar bevorzugt für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen oder heteroaromatische Reste mit 4 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten heteroaromatischen Rest mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können.

[0013] Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatischen Reste mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Nitro, Cyano, freies oder geschütztes Formyl, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₅-C₁₄-Aryl, C₆-C₁₅-Arylalkyl, -PO-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, -PO-[(C₅-C₁₄)-Aryl]₂, -PO-[(C₁-C₈)-Alkyl](C₅-C₁₄)-Aryl], Tri(C₁-C₈-alkyl)siloxy oder Resten der allgemeinen Formel (VII)



in der unabhängig voneinander

A fehlt oder für einen C₁-C₈-Alkylenrest steht und

B fehlt oder für Sauerstoff, Schwefel oder NR⁴ steht,

wobei R⁴ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₅-Arylalkyl oder C₅-C₁₄-Aryl bedeutet und

D für eine Carbonyl-Gruppe steht und

E für R⁵, OR⁵, NHR⁶ oder N(R⁶)₂ steht

wobei R⁵ für C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₅-Arylalkyl, C₁-C₈-Halogenalkyl oder C₅-C₁₄-Aryl und

R^6 jeweils unabhängig für C_1 - C_8 -Alkyl, C_6 - C_{15} -Arylalkyl oder C_6 - C_{14} -Aryl oder $N(R^6)_2$ zusammen für einen cyclischen Aminorest steht,

oder Resten der allgemeinen Formeln (VIIIa-e)

A-E (VIIIa)

A-SO₂-E (VIIIb)

A-B-SO₂R² (VIIIc)

A-SO₃W (VIId)

A-COW (VIIIe)

in denen A, B, E und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen und W für OH, NH₂, oder OM steht, wobei M ein Alkalimetallion, ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions, ein Ammoniumion oder ein organisches Ammoniumion bedeuten kann.

[0014] Besonders bevorzugt steht Ar in den Formeln (I) bis (V) für mono- oder bicyclische carbocyclische aromatische Reste mit insgesamt 6 bis 14 Gerüstkohlenstoffatomen oder mono- oder bicyclische heteroaromatische Reste mit 4 bis 12 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten heteroaromatischen Rest mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können und wobei die mono- oder bicyclischen aromatischen Reste mit keinen, einen, zwei oder drei Resten pro Cyclus substituiert sein können, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Hydroxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, Cyano, COOH, COOM, COO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), COO-(C_4 - C_{10} -Aryl), CO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), CO-(C_4 - C_{10} -Aryl), O-(C_1 - C_{12} -Alkyl), (C_1 - C_{12} -Alkyl)-O-(C_1 - C_{12} -Alkyl), (C_4 - C_{10} -Aryl)-O-(C_1 - C_{12} -Alkyl), O-(C_4 - C_{10} -Aryl), O-CO-(C_4 - C_{10} -Aryl), O-CO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), OCOO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), N-(C_1 - C_{12} -Alkyl)₂, NH-(C_1 - C_{12} -Alkyl), N(C_4 - C_{10} -Aryl)₂, NH-(C_4 - C_{10} -Aryl), Fluor, Chlor, Brom, NO₂, SO₃H, SO₃M, SO₂(C_1 - C_{12} -Alkyl), SO(C_1 - C_{12} -Alkyl), C_1 - C_{12} -Fluoralkyl, wobei Fluoralkyl für einen einfach, mehrfach oder vollständig durch Fluor substituierten Alkylrest gemäß obiger Definition steht, NHCO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), CONH₂, CONH-(C_1 - C_{12} -Alkyl), NHCOO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), PO(C_4 - C_{10} -Aryl)₂, PO(C_1 - C_{12} -Alkyl)₂, PO₃H₂, PO₃M₂, PO₃HM, PO(O(C_1 - C_{12} -Alkyl)₂), wobei M jeweils für ein Alkalimetallion oder ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions steht.

[0015] Ganz besonders bevorzugt steht Aryl für Phenyl, 2- oder 3-Thiophenyl, 2- oder 3-Furanyl, 2- oder 3-Pyrrolyl, 3- oder 4-Pyrazolyl, 1-, 2- oder 4-Thiazolyl, 1-, 2- oder 4-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Pyridazinyl, 2- oder 3-Indolyl, 3-Indazolyl, Indazolyl, 2- oder 3-Benzofuranlyl, 2- oder 3-Benzothiophen-yl, 2-, 3- oder 4-Chinolinyl, Isochinolinyl 2-, 4-, 6- oder 7-Pteridinyl oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- oder 10-Phenanthrenyl, wobei jeder der genannten Reste keinen, einen oder zwei Reste pro Cyclus trägt, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe C_1 - C_4 -Alkyl, Cyano, COO-(C_1 - C_4 -Alkyl), O-(C_1 - C_4 -Alkyl), N(C_1 - C_4 -Alkyl)₂, NH-(C_1 - C_4 -Alkyl), Fluor, Chlor, Brom oder C_1 - C_4 -Fluoralkyl wie zum Beispiel Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder Pentafluorethyl.

[0016] Noch weiter bevorzugt steht Ar für 2-Thiophen-yl.

[0017] Bevorzugt stehen in den Formeln (I), (IV), (V) und (VI) R¹ und R² jeweils unabhängig für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl.

[0018] Besonders bevorzugt steht in den Formeln (I), (IV) und (V) NR¹R² als Ganzes für Methylamino, Ethylamino und Isopropylamino, beziehungsweise in Formel (VI) HNR¹R² für Methylamin, Ethylamin und Isopropylamin.

[0019] Ganz besonders bevorzugt steht in den Formeln (I), (IV) und (V) NR¹R² als Ganzes für Methylamino beziehungsweise in Formel (VI) HNR¹R² für Methylamin.

[0020] Bevorzugt steht in den Formeln (II) und (III) R³ jeweils für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, n-Propyl, tert.-Butyl, n-Butyl, iso-Butyl, Phenyl oder Benzyl, wobei Methyl und Ethyl besonders bevorzugt sind und Methyl ganz besonders bevorzugt ist.

[0021] Für das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind: Methyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Isopropyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, tert.-Butyl-

3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, 2-Ethylhexyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, Isopropyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, tert.-Butyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, 2-Ethylhexyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat, Isopropyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat, tert.-Butyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat und 2-Ethylhexyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat.

[0022] Für das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugte Verbindungen der Formel (IV) sind:

3-Oxo-3-(phenyl)propanamid, N-Methyl-3-oxo-3-(phenyl)propanamid, N-Benzyl-3-oxo-3-(phenyl)propanamid, N,N-Dimethyl-3-oxo-3-(phenyl)propanamid, 3-Oxo-3-(4-tolyl)propanamid, N-Methyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanamid, N-Benzyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanamid, N,N-Dimethyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanamid, 3-Oxo-3-(2-thiophen-yl)propanamid, N-Methyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanamid und N-Benzyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanamid.

[0023] Für das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt ist der Einsatz von Verbindungen der Formel (II) in Schritt a) mit den oben genannten Bedeutungen und Vorzugsbereichen.

[0024] Für das erfindungsgemäße Verfahren besonders bevorzugt ist der Einsatz von Verbindungen der Formel (II) in Schritt a) mit den oben genannten Bedeutungen und Vorzugsbereichen für Ar und R¹ und in Schritt b) die Umsetzung mit Methylamin.

[0025] Die für das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbaren Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (IX)



in der Ar die unter der Formel (I) genannte Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt, mit Verbindungen der Formel (X)



erhalten werden,

in denen die Reste R³ jeweils unabhängig voneinander, vorzugsweise identisch die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter der Formel (II) angegeben wurden.

[0026] Beispielsweise sei die Umsetzung von 2-Acetylthiophen mit Dimethylcarbonat, Diethylcarbonat, Diphenylcarbonat oder Dibenzylcarbonat genannt.

[0027] Die für das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbaren Verbindungen der Formel (IV) können analog zu den Verbindungen der Formel (II) beispielsweise durch basenkatalysierte Umsetzung von Verbindungen der Formel (IX) mit Verbindungen der Formel (XI)



erhalten werden,

in denen die Reste R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander, vorzugsweise identisch die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter den Formeln (II) und (IV) angegeben wurden.

[0028] Beispielsweise seien als Verbindungen der Formel (XI) genannt:

N-Methyl-methylcarbammat, N-Methyl-ethylcarbammat, N-Methyl-methylcarbammat, N-Methyl-ethylcarbammat, N,N-Dimethyl-methylcarbammat und N,N-Dimethyl-ethylcarbammat.

[0029] Eine solche Umsetzung wird z.B. in Tetrahedron Lett. 1998, 39, 4995 beschrieben und kann beispielsweise analog für die Umsetzung von 2-Acetylthiophen mit N-Methyl-methylcarbammat oder N-Methyl-ethylcarbammat angewandt werden.

[0030] Die für das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbaren Verbindungen der Formel (IV) können ebenso über eine basenkatalysierte Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit Isocyanaten erhalten werden, wie in Synth. Commun. 1987, 17, 13-18 beschrieben. Als Beispiel sei die Umsetzung von 2-Acetylthiophen mit Methylisocyanat, Ethylisocyanat oder Benzylisocyanat genannt.

[0031] Aryl steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise und bevorzugt für carbocyclische aromatische Reste oder heteroaromatische Reste, die keines, ein, zwei oder drei Heteroatome pro Cyclus, im gesamten heteroaromatische Rest mindestens jedoch ein Heteroatom enthalten, das ausgewählt ist aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatischen Reste mit bis zu fünf Substituenten pro Cyclus substituiert sein, die jeweils unabhängig voneinander beispielsweise und bevorzugt ausge-

wählt sind aus der Gruppe Hydroxy, C_1 - C_{12} -Alkyl, Cyano, COOH, COOM, wobei M für ein Alkalimetallion oder ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions steht, COO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), COO-(C_4 - C_{10} -Aryl), CO-(C_1 - C_{12} -Alkyl), CO-(C_4 - C_{10} -Aryl), O-(C_1 - C_{12} -Alkyl), O-(C_4 - C_{10} -Aryl), N(C_1 - C_{12} -Alkyl)₂, NH-(C_1 - C_{12} -Alkyl), Fluor, Chlor, Brom, C_1 - C_{12} -Fluoralkyl, wobei Fluoralkyl für einen einfach, mehrfach oder vollständig durch Fluor substituierten Alkylrest gemäß obiger Definition steht, CONH₂, CONH-(C_1 - C_{12} -Alkyl), NHCOO-(C_1 - C_{12} -Alkyl). Gleiches gilt für den Arylteil eines Arylalkyl-Restes.

[0032] Alkyl bzw. Alkylen bzw. Alkoxy bedeutet im Rahmen der Erfindung jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkyl- bzw. Alkylen- bzw. Alkoxy-Rest, der gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkoxy-Reste weiter substituiert sein kann. Gleiches gilt für den Alkylenteil eines Arylalkyl-Restes.

[0033] Beispielsweise steht in allen Zusammenhängen bevorzugt C_1 - C_6 -Alkyl für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, Cyclohexyl und n-Hexyl, C_1 - C_8 -Alkyl darüber hinaus beispielsweise für n-Heptyl, n-Octyl oder iso-Octyl, C_1 - C_{12} -Alkyl, weiter darüber hinaus z.B. für n-Decyl und n-Dodecyl und C_1 - C_{20} -Alkyl noch weiter darüber hinaus für n-Hexadecyl und n-Octadecyl.

[0034] Beispielsweise steht C_1 - C_4 -Alkylen in allen Zusammenhängen bevorzugt für Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,2-Butylen, 2,3-Butylen und 1,4-Butylen, C_1 - C_8 -Alkylen darüber hinaus für 1,5-Pentylen, 1,6-Hexylen, 1,1-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,2-Cyclohexylen und 1,8-Octylen.

[0035] Beispielsweise steht C_1 - C_4 -Alkoxy in allen Zusammenhängen bevorzugt für Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, n-Propoxy, n-Butoxy und tert.-Butoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy darüber hinaus für Cyclohexyloxy.

[0036] Die allgemeine Bezeichnung Aryl als Substituent umfasst carbocyclische Reste und heteroaromatische Reste, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstatome pro Cyclus, im gesamten Rest mindestens jedoch ein Gerüstatom Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff sind. C_5 - C_{10} -Aryl steht beispielsweise und bevorzugt für Phenyl, Pyridyl, o-, m-, oder p-Tolyl, C_5 - C_{14} -Aryl darüber hinaus für Anthracenyl.

[0037] Gleiches gilt für den Arylteil eines Arylalkyl-Restes. C_6 - C_{15} -Arylalkyl steht beispielsweise und bevorzugt für Benzyl.

[0038] Halogenalkyl bzw. Fluoralkyl bedeutet im Rahmen der Erfindung jeweils unabhängig einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten oder unverzweigten Alkylrest, der mit einem, mehreren oder vollständig mit Halogenatomen unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor oder Brom bzw. Fluor substituiert sein können.

[0039] Beispielsweise und bevorzugt steht C_1 - C_8 -Halogenalkyl in allen Zusammenhängen bevorzugt für Trifluormethyl, Trichlormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl, C_1 - C_8 -Fluoralkyl für Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl.

[0040] Geschütztes Formyl bedeutet einen Formyl-Rest, der durch Überführung in ein Aminal, Acetal oder ein gemischtes Aminalacetal geschützt ist, wobei die Aminale, Acetale und gemischten Aminalacetale acyclisch oder cyclisch sein können.

[0041] Beispielsweise und bevorzugt steht geschütztes Formyl für einen 1,1-(2,5-Dioxy)-cyclopentylen-Rest.

[0042] Im Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators die Verbindungen der Formel (II) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (III) oder Verbindungen der Formel (IV) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) überführt, wobei die Umsetzung mit Wasserstoff oder einer Wasserstoff übertragenden Verbindung oder einer Mischung davon erfolgt.

[0043] Die katalytische Reduktion von Ketonen zu enantiomerenangereicherten sekundären Alkoholen ist prinzipiell bekannt. Als Reduktionsmittel kommen dabei üblicherweise molekularer Wasserstoff oder bei sogenannten Transferhydrierungen Wasserstoff übertragende Verbindungen wie zum Beispiel Ameisensäure oder Isopropanol zum Einsatz.

[0044] Schritt a) kann beispielsweise und bevorzugt so durchgeführt werden, dass die Verbindungen der Formel (II) oder die Verbindungen der Formel (IV) mit Wasserstoff in Gegenwart von Übergangsmetallkatalysatoren und gegebenenfalls Lösungsmittel reduziert werden, die chirale, stereoisomerenangereicherte Ruthenium-, Rhodium-, Iridium- oder Palladiumkomplexe enthalten oder durch Umsetzung von Ruthenium-, Rhodium-, Iridium- oder Palladiumsalzen mit stereoisomerenangereicherten Liganden erzeugt werden.

[0045] Beispielsweise wird die asymmetrische Hydrierung von Aryl- β -ketoestern mit Ru-Phosphin-Katalysatoren in Tetrahedron 1995, 27, 4801 oder Org. and Organomet. Synth. 1999, 2, 175 beschrieben. Ein Übersichtsartikel findet sich in Tetrahedron Asymmetry 1997, 8, 3327. Insbesondere eignen sich Rutheniumkatalysatoren mit Binaphthyl- oder Biphenylphosphinliganden für die asymmetrische Hydrierung, wie in EP 529 444, EP 643 065, EP 749 973 und EP 764 652 beschrieben.

[0046] Für das erfindungsgemäße Verfahren bevorzugt ist jedoch die Durchführung des Schrittes a) als Transferhydrierung.

[0047] In einer bevorzugten Ausführungsform führt man Schritt a) so durch, dass die Verbindungen der Formel (II) oder die Verbindungen der Formel (IV)

i) in Gegenwart eines Ruthenium, Rhodium oder Iridium enthaltenden Katalysators und

ii) in Gegenwart von mindestens einem Amin, das zumindest teilweise in protonierter Form vorliegt,

- iii) mit Ameisensäure, Formiaten oder Mischungen davon
iv) gegebenenfalls in Gegenwart von organischem Lösungsmittel

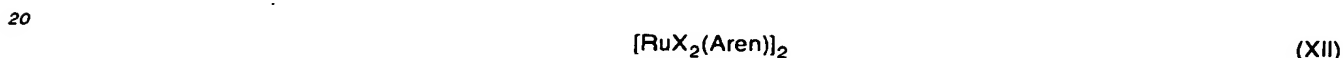
umgesetzt werden.

5 **[0048]** Beispielsweise und bevorzugt werden solche Katalysatoren verwendet, die Rutheniumkomplexe enthalten. Bevorzugte Rutheniumkomplexe sind solche, die durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (XII) mit Verbindungen der Formel (XIII) erhältlich sind, oder Komplexe der Formel (XIV). Besonders bevorzugt werden solche Rutheniumkomplexe eingesetzt, die durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (XII) mit Verbindungen der Formel (XIII) erhältlich sind. In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt dabei das molare Verhältnis von Verbindungen der Formel (XIII) und Verbindungen der Formel (II) 2:1 bis 3:1, besonders bevorzugt 2,01:1 bis 2,4:1.

10 **[0049]** Vorteilhafterweise werden Verbindungen der Formel (XIII) und Verbindungen der Formel (XII) gemischt und die Mischung in organischem Lösungsmittel aufgenommen. Die resultierende Mischung kann weiterhin vorteilhafterweise vor Zugabe zur Reaktionsmischung mit einer Base, bevorzugt einem tertiären Amin, versetzt und beispielsweise und bevorzugt 10 bis 30 min gerührt werden, wobei die molare Menge tertiärenamins beispielsweise und bevorzugt 1:1 bis 3:1, besonders bevorzugt 1:1 bis 2:1 bezogen auf Verbindungen der Formel (XIII) beträgt.

15 **[0050]** Für organische Lösungsmittel und Amine gelten die gleichen Angaben und Vorzugsbereiche, die weiter unten detailliert beschrieben werden.

[0051] In den Verbindungen der Formel (XII)



steht

25 **Aren** für eine koordinierte aromatische Verbindung mit 6 bis 12 Ringkohlenstoffatomen, die weiterhin mit bis zu 6 Resten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe C₁-C₈-Alkyl, Benzyl und Phenyl, und

30 **X** beispielsweise und bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod, besonders bevorzugt für Chlor.

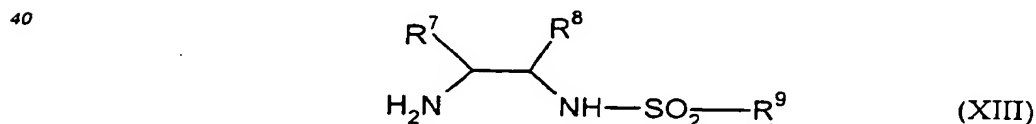
[0052] Bevorzugt steht Aren für Benzol oder Naphthalin, das mit bis zu 6 Resten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl.

[0053] Bevorzugt steht Aren für Mesitylen, Cumol oder Benzol.

[0054] Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (XII) sind:

35 **[0055]** Benzoldichlororuthenium-Dimer, Mesitylendichlororuthenium-Dimer und Cumoldichlororuthenium-Dimer, wobei Cumoldichlororuthenium-Dimer noch weiter bevorzugt ist.

[0056] In der Formel (XIII)



45 stehen

50 **R⁷ und R⁸** jeweils unabhängig voneinander beispielsweise für C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₁₅-Aryl oder C₅-C₁₆-Arylalkyl oder R⁷ und R⁸ zusammen für einen geradkettigen oder verzweigten C₃-C₁₂-Alkylen-Rest und

R⁹ für C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Fluoralkyl oder C₄-C₁₅-Aryl.

55 **[0057]** Bevorzugt stehen R⁷ und R⁸ jeweils identisch für Phenyl oder zusammen für geradkettiges C₃-C₈-Alkylen wie zum Beispiel 1,3-Propylen oder 1,4-Butylen, besonders bevorzugt stehen R⁷ und R⁸ jeweils identisch für Phenyl.

R⁹ steht bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Fluoralkyl, Phenyl oder Naphthyl, das mit keinem, einem, zwei, drei vier

oder fünf Resten weiter substituiert sein kann, die ausgewählt sind aus der Gruppe C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Fluoralkyl, Fluor und Chlor.

R⁹ steht besonders bevorzugt für Methyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Nonafluorbutyl, Phenyl, p-Tolyl, p-Ethylphenyl, p-Anisyl, p-Ethoxyphenyl, p-Chlorphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, p-Fluorphenyl, Pentafluorphenyl und Naphthyl.

R⁹ steht ganz besonders bevorzugt für p-Tolyl, Phenyl, Naphthyl.

R⁹ steht noch weiter bevorzugt für p-Tolyl.

[0058] Bevorzugt weisen die Verbindungen der Formel (XIII) eine Stereoisomerenreinheit von 90 % oder mehr, besonders bevorzugt von 95 % oder mehr und ganz besonders bevorzugt von 98,5 % oder mehr auf.

[0059] Als Verbindungen der Formel (XIII) seien genannt:

N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-p-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-o-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-m-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-phenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-4-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-3-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-triisopropylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-4-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-3-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-4-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-3-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-4-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-3-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-1-naphtylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-2-naphtylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-pentafluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-methansulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-amino-1,2-diphenylethyl]-trifluormethansulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-p-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-o-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-m-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-phenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-4-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-3-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2,4,6-triisopropylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-4-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-3-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-4-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-3-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-4-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-3-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-1-naphtylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-2-naphtylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-pentafluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-methansulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclohexyl]-trifluormethansulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-p-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-o-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-m-tolylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-phenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-4-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-3-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2-ethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2,4,6-triisopropylphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-4-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-3-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2-chlorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-4-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-3-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2-fluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-4-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-3-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2-methoxyphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-1-naphtylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-2-naphtylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-pentafluorphenylsulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-methansulfonamid, N-[(1R,2R) und (1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-trifluormethansulfonamid.

[0060] In der Formel (XIV)



(XIV)

besitzen Aren und X jeweils die unter Formel (XII) angegebene Bedeutung und Vorzugsbereiche. (XIII) steht in der Formel (XIV) für Verbindungen der Formel (XIII) mit den dort angegebenen Bedeutung und Vorzugsbereichen.

[0061] Als Verbindungen der Formel (XIV) seien genannt:

- 10 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-p-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-o-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 15 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-m-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-phenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 20 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 25 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-triisopropylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-chlorophenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 30 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-chlorophenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-chlorophenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 35 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 40 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-methoxyphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-methoxyphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 45 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-methoxyphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-1-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 50 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-pentafluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-methansulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 55 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-trifluormethansulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-p-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-o-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenz-
 zol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-m-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 zol]-ruthenium(II)
 5 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-phenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 zol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 10 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-
 1,3,5-trimethylbenzol]-ruthenium(II)
 15 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-triisopropylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-
 1,3,5-trimethylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-chlorophenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-chlorophenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 20 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-chlorophenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 25 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-methoxyphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-tri-
 30 methylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-methoxyphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-tri-
 methylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-methoxyphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-tri-
 methylbenzol]-ruthenium(II)ato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-ruthenium(II)
 35 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-1-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethyl-
 benzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethyl-
 benzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-pentafluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-tri-
 40 methylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-methansulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethyl-
 benzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-trifluormethansulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 45 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-p-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium
 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-o-tolylsulfonamidato-κN]-chloro [(η⁶)-benzol]-ruthenium
 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-m-tolylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium
 50 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-phenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium
 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-benzol]-rut-
 henium(II)
 55 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro [(η⁶)-benzol]-rut-
 henium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-benzol]-rut-
 henium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2,4,6-triisopropylphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-chlorophenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-chlorophenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-chlorophenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-fluorphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-fluorphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-fluorphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-4-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-3-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)ato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-1-naphtylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-2-naphtylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-pentafluorphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-methansulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-diphenylethyl]-trifluormethansulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-p-tolylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-m-tolylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-phenylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-ethylphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-chlorophenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-chlorophenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-fluorphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-fluorphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-1-naphtylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-2-naphtylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-methansulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-trifluormethansulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-benzol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-p-tolylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-m-tolylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)

[N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-phenylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium
 (II)
 5 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-cumol]-rut-
 henium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-chlorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium
 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-chlorphenylsulfonamidato-κN]-chloro [(η⁶)-cumol]-ruthenium
 (II)
 10 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium
 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro [(η⁶)-cumol]-ruthenium
 (II)
 15 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-cumol]-rutheni-
 um(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro [(η⁶)-cumol]-rutheni-
 um(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-1-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro [(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-2-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro [(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 20 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-methansulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-cumol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-trifluormethansulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-cumol]-ruthenium
 (II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-p-tolylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-rut-
 henium(II)
 25 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-m-tolylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-rut-
 henium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-phenylsulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-rut-
 henium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-ethylphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 30 zol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-2,4,6-trimethylphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-1,3,5-trime-
 thylbenzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-chlorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 zol]-ruthenium(II)
 35 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-chlorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 zol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 zol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-fluorphenylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylben-
 40 zol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-4-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro [(η⁶)-1,3,5-trimethyl-
 benzol]-ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-3-methoxyphenylsulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethyl-
 benzol]-ruthenium(II)
 45 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-1-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-
 ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-2-naphtylsulfonamidato-κN]-chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-
 ruthenium(II)
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-methansulfonamidato-κN]chloro-[(η⁶)-1,3,5-trimethylbenzol]-
 50 ruthenium(II) und
 [N-[(1R,2R und 1S,2S)-2-(amino-κN)-cyclohexyl]-trifluornethansulfonamidato-κN]chloro[(η⁶)-1,3,5-trimethyl-
 benzol]-ruthenium(II).

[0062] Besonders bevorzugte Katalysatoren für Schritt a) sind solche, die Rutheniumkomplexe enthalten, die durch
 55 Umsetzung von S,S- oder R,R-N-p-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin und Cumoldichlororuthenium-Dimer er-
 hältlich sind.

[0063] Gemäß ii) wird in Gegenwart von mindestens einem Amin, bevorzugt einem Amin, gearbeitet, das zumindest
 teilweise in protonierter Form vorliegt.

[0064] Weiterhin werden für ii) Ameisensäure, Formiate oder Mischungen davon eingesetzt.

[0065] Bevorzugt werden Mischungen von Ameisensäure mit Aminen eingesetzt. Auf diese Weise bilden sich zumindest teilweise die entsprechenden Ammoniumformiate, die analog eingesetzt werden können.

[0066] Als Amine sind insbesondere solche der Formel (XV) geeignet,



in der

R¹⁰, R¹¹ und R¹² jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder Benzyl stehen.

[0067] Besonders bevorzugte Amine sind Ammoniak und solche der Formel (XV) in der R¹⁰, R¹¹ und R¹² jeweils unabhängig voneinander für C₁-C₈-Alkyl oder Benzyl stehen.

[0068] Besonders bevorzugte Amine sind solche der Formel (XV) in der R¹⁰, R¹¹ und R¹² jeweils identisch für Ethyl, n-Butyl oder n-Hexyl stehen, wobei der Einsatz von Triethylamin noch weiter bevorzugt ist.

[0069] Das molare Verhältnis von Ameisensäure zu tertiärem Amin kann beispielsweise 1:1 bis 3:1 betragen, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1,01:1 bis 1,5:1.

[0070] Das molare Verhältnis an Ameisensäure bezogen auf eingesetztes Substrat kann beispielsweise 1:1 bis 3:1 betragen, bevorzugt sind 1:1 bis 1,5:1, besonders bevorzugt 1,02:1 bis 1,1:1.

[0071] Schritt a) kann gemäß iii) in Gegenwart oder Abwesenheit, bevorzugt in Gegenwart von organischem Lösungsmittel durchgeführt werden.

[0072] Geeignete organische Lösungsmittel sind beispielsweise:

Amide wie z.B. Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, gegebenenfalls halogenierte aliphatische oder araliphatische Lösungsmittel mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen wie z.B. Toluol, o-, m-, p-Xylol, Chloroform, Dichlormethan, Chlorbenzol, die isomeren Dichlorbenzole, Fluorbenzol, Nitrile wie zum Beispiel Acetonitril, Benzonitril, Dimethylsulfoxid oder Mischungen davon.

[0073] Bevorzugte Lösungsmittel sind Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon, Chloroform, Dichlormethan, Chlorbenzol, die isomeren Dichlorbenzole, Fluorbenzol oder Mischungen davon, besonders bevorzugt sind Dichlormethan, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder Mischungen davon.

[0074] Die Reaktionstemperatur kann beispielsweise -10 bis 150°C betragen, bevorzugt sind 20 bis 100°C, besonders bevorzugt 20 bis 80°C.

[0075] Die Reaktionszeiten liegen beispielsweise zwischen 0,5 h und 48 h, bevorzugt zwischen 6 und 24 h.

[0076] Die molare Menge an Ruthenium kann beispielsweise 0,01 bis 1,0 mol-%, bezogen auf das eingesetzte Substrat betragen, bevorzugt sind 0,02 bis 0,2 mol-%, ganz besonders bevorzugt 0,02 bis 0,1 mol-%.

[0077] Es ist vorteilhaft, wenn auch nicht obligatorisch, die Reaktion in einer im Wesentlichen sauerstofffreien Atmosphäre durchzuführen. Im Wesentlichen sauerstofffrei bedeutet dabei beispielsweise einen Gehalt von 0 bis 1 Vol-%, bevorzugt 0 bis 0,1 Vol-% Sauerstoff.

[0078] Die Reaktion kann durch die Entfernung von Kohlendioxid, welches während der Reaktion freigesetzt wird, beschleunigt werden. Vorteilhaft und daher von der Erfindung umfasst ist intensives Rühren des Reaktionsgemisches mit einer durchschnittlichen Rührerdrehzahl von beispielsweise 100 bis 3 000 min⁻¹, bevorzugt 500 bis 1 500 min⁻¹.

Alternativ oder in Ergänzung dazu kann die Entfernung von Kohlendioxid durch Durchleiten oder Überleiten eines inerten Gasstroms durch oder über die Reaktionsmischung unterstützt werden. Geeignete Gase sind beispielsweise Stickstoff, Edelgase wie z.B. Argon oder Mischungen davon.

[0079] Eine besonders bevorzugte Ausführung des Schrittes a) wird nachfolgend beschrieben, ohne jedoch einschränkend zu sein.

[0080] In einem Rührkessel wird eine 1:1 Mischung (molar) aus Ameisensäure und Triethylamin durch einfaches Mischen hergestellt und Verbindungen der Formel (II) oder die Verbindungen der Formel (IV) äquimolar oder in geringem Unterschuss zu dieser zweiphasigen Mischung gegeben. Je nach Löslichkeit des Substrates wird eine Menge eines organischen Lösungsmittels zugegeben. Diese Mischung wird durch Durchleiten von Stickstoff inertisiert und die Mischung unter starkem Rühren auf die gewünschte Reaktionstemperatur temperiert.

[0081] Zu dieser Mischung wird der Katalysator als Lösung in Dichlormethan in Molverhältnissen gegenüber dem Substrat von beispielsweise 1:500 bis 1:5 000 gegeben und die Reaktionsmischung die gewünschte Zeit gerührt. Der Umsatz wird chromatographisch verfolgt.

[0082] Anschließend kann die Reaktionsmischung nach dem Fachmann bekannten Verfahren aufgearbeitet werden. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, zur Aufarbeitung der Reaktionsmischung Lösungsmittel und verdünnte wässrige Salzsäure oder Wasser zuzusetzen. Nach Phasentrennung kann das Produkt aus der organischen Phase entweder destillativ oder durch ein geeignetes Kristallisationsverfahren in an sich bekannter Weise isoliert werden.

[0083] Gemäß Schritt a) erhält man enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formeln (III) oder (V) mit den

oben angegebenen Bedeutungen und Vorzugsbereichen.

[0084] Dabei sind je nach Wahl der Konfiguration der Liganden die S- oder R-konfigurierten Produkte erhältlich, wobei sich die Konfigurationsangabe auf das dem Rest Ar benachbarte Kohlenstoffatom bezieht.

[0085] Die Verbindungen der Formeln (III) oder (V) können isoliert oder direkt weiter umgesetzt werden. Zur Zwischenisolierung kann die Reaktionsmischung beispielsweise zwischen Wasser und einem mit Wasser wenig mischbaren organischen Lösungsmittel aufgetrennt werden und das gewünschte Produkt in die organische Phase überführt werden. Nach der Entfernung des organischen Lösungsmittels erhält man ein Rohprodukt, das beispielsweise über Kristallisation oder Destillation aufgereinigt werden kann.

[0086] Wurden für den Schritt a) Verbindungen der Formel (II) eingesetzt, werden enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (III) erhalten, die gemäß Schritt b) mit Aminen der Formel (VI) und den dort genannten Bedeutungen und Vorzugsbereichen umgesetzt werden.

[0087] Das kann beispielsweise so geschehen, dass die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (III) gegebenenfalls in einem Lösungsmittel mit den Aminen der Formel (VI) umgesetzt werden. Eine Übersicht zur Darstellung von Carbonsäureamiden aus Carbonsäuren, Carbonsäureestern, Carbonsäureanhydriden und anderen Carbonsäureamiden bietet Houben-Weyl, 4. Auflage, Band E 5, 941-1010.

[0088] Bei flüssigen und gasförmigen Aminen eignet sich die Verwendung von Lösungen der Amine. Beispielsweise können im Fall von Methylamin Lösungen aus Methylamin in Wasser, Methanol oder in Ethanol vorteilhaft für die Umsetzung von Carbonsäureestern der Formel (III) eingesetzt werden. Für die Überführung freier Carbonsäuren der Formel (III) in die Amide der Formel (V) eignen sich beispielsweise Umsetzungen von Aminen der allgemeinen Formel (VI) in Gegenwart von Kupplungsreagenzien wie 2-Halogen-pyridinium oder -1,3-thiazolium-Salzen oder in Gegenwart von sauren Kationenaustauschern.

[0089] Weiterhin ist es möglich, eine Verbindung der Formel (V) in eine bevorzugte Verbindung der Formel (V) zu überführen. Dies kann beispielsweise durch Umamidierung, N-Alkylierung oder N-Dealkylierung erfolgen.

[0090] Gemäß Schritt b) werden dann aus enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (III) enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) erhalten.

[0091] Vom Umfang der Erfindung sind auch folgende Verbindungen der Formel (V) umfasst:

(S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-N-methylpropionsäureamid, (R)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-N-methylpropionsäureamid und beliebige Mischungen dieser Verbindungen wie zum Beispiel das Racemat.

[0092] Insbesondere sei (S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-N-methylpropionsäureamid genannt.

[0093] Die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (V) können dann zu den enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (I) reduziert werden. Die Reduktion von Carbonsäureamiden zu den entsprechenden Aminen ist prinzipiell bekannt und in Houben Weyl "Methoden der Organischen Chemie", 4. Auflage, Band E 16 d. 987-1003 zusammenfassend dargestellt.

[0094] Bevorzugt ist die Umsetzung von Verbindungen der Formel (V) mit komplexen Boroder Aluminiumhydriden wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Red-Al® (Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat) oder Natriumborhydrid.

[0095] Besonders bevorzugt ist die Umsetzung von Verbindungen der Formel (V) mit Lithiumaluminiumhydrid.

[0096] Schritt c) wird bevorzugt bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 150°C durchgeführt, besonders bevorzugt im Bereich von 50 bis 110°C. Üblicherweise werden die Reduktionen in Ethern als Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt in cyclischen Ethern wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Reduktionen mit Red-Al® lassen sich jedoch ebenso in Toluol als Lösungsmittel durchführen.

[0097] Auf erfindungsgemäße Weise erhält man die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (I), wobei Ar, R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen.

[0098] Als Einzelverbindungen der Formel (I) seien genannt:

(1S)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1R)-3-(Methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1S)-3-(Dimethylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1R)-3-(Dimethylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol, (1S)-3-(Methylamino)-1-(phenyl)-1-propanol, (1R)-3-(Methylamino)-1-(phenyl)-1-propanol, (1S)-3-(Methylamino)-1-(4-tolyl)-1-propanol und (1R)-3-(Methylamino)-1-(4-tolyl)-1-propanol.

[0099] Die erfindungsgemäß herstellbaren enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (I) eignen sich insbesondere zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (XVI)



in der Aryl, R¹ und R² die unter der Formel (I) angegebenen Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen und

[0100] R¹⁰ für Phenyl oder Naphthyl steht, das gar nicht, einfach oder mehrfach durch Substituenten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Cyano, CO-(C₁-C₁₂-Alkyl), O-(C₁-C₁₂-Alkyl), (C₁-C₁₂-Alkyl), Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₁₂-Fluoralkyl, wobei Fluoralkyl für einen einfach, mehrfach oder voll-

ständig durch Fluor substituierten Alkylrest steht.

[0101] Bevorzugt steht R¹⁰ für Naphthyl.

[0102] Bevorzugte Verbindungen der Formel (XVI) sind:

(S)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thiophen-yl)propylamin und (R)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thiophen-yl)propylamin und Salze von beiden sowie (S)-N-methyl-3-(4-trifluormethylphenyloxy)-3-(2-phenyl)propylamin und (R)-N-methyl-3-(4-trifluormethylphenyloxy)-3-(2-phenyl)propylamin sowie Mischungen aus beiden (z.B. das Racemat) und deren Salze, wie auch (S)-N-methyl-3-(2-tolyloxy)-3-(2-phenyl)propylamin und (R)-N-methyl-3-(2-tolyloxy)-3-(2-phenyl)propylamin sowie Mischungen aus beiden (z.B. das Racemat) und deren Salze, wobei (S)-N-methyl-3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin besonders bevorzugt ist.

[0103] Vom Umfang der Erfindung ist daher auch ein Verfahren umfasst, das als Schritt

d) die Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) mit Verbindungen der Formel (XVII) in Gegenwart einer Base umfasst.

[0104] In Formel (XVII)

R¹⁰-Hal

(XVII)

besitzt R¹⁰ die unter der Formel (XVI) genannte Bedeutung und Vorzugsbereiche und Hal steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor.

[0105] Als Verbindungen der Formel (XVII) werden bevorzugt 1-Fluomaphthalin und 4-Chlorbenzotrifluorid eingesetzt.

[0106] Als Base können solche eingesetzt werden, die die Verbindungen der Formel (I) an der Alkoholfunktion zumindest teilweise deprotonieren können.

[0107] Bevorzugte Basen sind Alkalimetallhydroxide und Hydride wie z.B. Natriumhydrid gegebenenfalls unter Zusatz von Kaliumbenzoat oder Kaliumacetat, wie in US 5,362,886 beschrieben, Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid.

[0108] Die Verbindungen der Formeln (I), (V) und (XVI) eignen sich insbesondere zur Herstellung von Pharmazeutika wie vorzugsweise Serotonin- oder Noradrenalin-Aufnahmehemmern.

[0109] Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass ausgehend von einfach verfügbaren Edukten die Synthese von enantiomerenangereicherten 1-Aryl-3-aminopropanolen der Formel (I) und deren Folgeprodukten in hohen Gesamtausbeuten, hohen Enantiomerenüberschüssen und hohen Reinheiten im technischen Maßstab möglich ist.

Beispiele:

Beispiel 1:

[0110] In einen 2-Liter-Kolben wurden 180,8 g Natriummethylat und 1 500 ml Toluol auf 100°C erhitzt und anschließend innerhalb von 4 Stunden eine Lösung aus 257 g 2-Acetylthiophen in 510 ml Dimethylcarbonat zugetropft. Das in der Reaktion entstandene Methanol wurde dabei als Azeotrop abdestilliert. In einem 4-Liter Kolben wurden 120 ml konz. Schwefelsäure in 900 g Eis vorgelegt und das abgekühlte Reaktionsgemisch so zugegeben, dass 40°C nicht überschritten wurden. Es wurde nachgerührt und der pH-Wert auf pH 1 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase dreimal mit wäßriger Natriumsulfatlösung ausgeschüttelt und anschließend im Vakuum eingengt. Die Vakuumdestillation des Rohprodukts lieferte 278 g β -Oxo-(2-thiophen)-propionsäuremethylester als transparente, leicht gelbliche Flüssigkeit (98 % rein nach GC, 74 % d. Th.).

Beispiel 2:

[0111] Methyl (3S)-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanoat

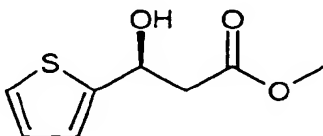
[0112] In einem Schlenkgefäß wird die Katalysatorlösung durch Einwaage von 314 mg (2.03 Äquiv.) S,S-TsDPEN und 263 mg [(Cumol)RuCl₂]₂ in 10 ml CH₂Cl₂ sowie Versetzen mit 0,3 ml (2 Äquiv.) Et₃N und Rühren dieses Gemisches für 15 min bei Raumtemperatur hergestellt.

[0113] In einem 1-Liter-Mehralskolben mit Begasungsrührer, Rückflußkühler und Innenthermometer wird eine HCOOH/Et₃N-Mischung (Molverhältnis 1:1) durch langsames Zutropfen innerhalb von 20 min von 41 ml HCOOH zu 152 ml Et₃N unter Rührung und Eiskühlung hergestellt. Zu diesem zweiphasigen Gemisch werden 190 g Methyl-2-Oxo-3-(2-thiophen-yl)propionat gegeben, die homogene gelbe Lösung mit 0,1 l Dichlormethan versetzt und die Gesamtmischung durch Durchleiten von Argon für 20 min entgast. Es wird auf 36°C temperiert und unter starkem Rühren die dunkelrote Katalysatorlösung auf einmal zum Reaktionsansatz gegeben. Es wird unter Durchleiten von Argon durch

den Reaktionsansatz für 14 h mit 800 U/min gerührt.

[0114] Nach Verdünnen mit 0,3 l 1N HCl und 0,3 l CH₂Cl₂ und Phasentrennung wird die H₂O Phase noch 2 x mit CH₂Cl₂ extrahiert. die vereinigten org. Phasen mit 150 ml NaCl-Lösung gewaschen. über MgSO₄ getrocknet. filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird ohne Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt: 100 % Umsatz.

[0115] Die Umsatz- und Enantiomeren-Analytik erfolgte gaschromatographisch auf einem HP Gaschromatographen unter Verwendung einer IVADEX Kapillarsäule (12,5 m, 0,3 µm Schichtdicke unter Verwendung individueller Temperaturprogramme).



¹H-NMR (d1-Chloroform, 400 MHz): δ = 7.23 (m, 1H, Ar-H), 6.95 (m, 2H, Ar-H), 5.36 (dd, 1H, CHOH), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (m, 2H, CHH) ppm.

¹³C-NMR (d1-Chloroform, 100 MHz): δ = 185.3 (C=O), 146.8 (C, Ar), 127.1 (CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 124.1 (CH, Ar), 66.9 (CHOH), 52.4 (CH₃), 43.5 (CH₂) ppm. Chiral-GC: 14.05, 14.41 min. ee = 98,2 %.

Beispiel 3:

[0116] 115 g Methyl (3S)-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanoat werden vorgelegt und mit 618 ml einer 2-molaren methanolischen Methylamin-Lösung versetzt. Diese Mischung wird für 4 h bei 60°C gerührt, abgekühlt und anschließend im Vakuum eingeeengt. So erhält man 118 g N-Methyl-(3S)-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-propanamid (Reinheit 86 %; 88 % d.Th.). Das Rohprodukt kann in die nächste Stufe eingesetzt werden oder aber aus Methylenchlorid und Hexan umkristallisiert werden. Dies lieferte 93 g N-Methyl-(3S)-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-propanamid (76 % d. Th.) als weiße Kristalle. Alternativ dazu kann auch die Reinigung durch Destillation erfolgen.

[0117] Die Umsatz- und Enantiomeren-Analytik erfolgte gaschromatographisch auf einem HP Gaschromatographen unter Verwendung einer IVADEX Kapillarsäule (12,5 m, 0,3 µm Schichtdicke unter Verwendung individueller Temperaturprogramme).

Beispiel 4:

[0118] 1 728 ml trockenes Tetrahydrofuran werden mit 52 g Lithiumaluminiumhydrid vorgelegt und auf Rückfluss erhitzt. Gleichzeitig wird damit begonnen, 86,4 g N-Methyl-(3S)-3-hydroxy-3-(2-thiophen-yl)propanamid in 692 g Tetrahydrofuran gelöst zuzutropfen. Nachdem alles zugetropft ist, wird über Nacht bei Rückfluss nachgerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden 1 037 ml Wasser vorsichtig zugetropft. Dann wurden 173 ml einer 10 %igen Natriumhydroxidlösung zugetropft und die Lösung filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Rohlösung wurde mit 346 ml 1 N Natronlauge versetzt und 3-mal mit je 345 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. So erhielt man 76 g (1 S)-3-(methylamino)-1-(2-thiophen-yl)-1-propanol (84 % Reinheit, 80 % d.Th.).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (I),



in der

Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und
R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₁₄-Aryl oder C₅-C₁₅-Arylalkyl stehen oder die beiden Reste R¹ und R² zusammen für C₃-C₁₂-Alkylen stehen, dadurch gekennzeichnet

zeichnet, dass

a) Verbindungen der Formel (II) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (III) oder Verbindungen der Formel (IV) in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (V) überführt werden



wobei jeweils

Ar die unter der Formel (I) genannte Bedeutung besitzt und
 R^1 und R^2 die unter der Formel (I) genannte Bedeutung besitzen und
 R^3 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ -Aryl oder $\text{C}_5\text{-C}_{15}$ - Arylalkyl steht,

und wobei die Umsetzung

- in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators
- mit Wasserstoff oder einer Wasserstoff übertragenden Verbindung oder einer Mischung davon erfolgt und

b) für den Fall, dass für Schritt a) Verbindungen der Formel (II) eingesetzt wurden, die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (III) mit Aminen der Formel (VI)



in der R^1 und R^2 die unter der Formel (I) genannte Bedeutung besitzen, zu enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (V) mit der oben genannten Bedeutung umgesetzt werden und

c) die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (V) durch Reduktion in enantiomerenangereicherte Verbindungen der Formel (I) mit der oben genannten Bedeutung überführt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

d) die enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel (I) in Gegenwart von Base mit Verbindungen der Formel (XVII)



in der

R^{10} für Phenyl oder Naphthyl steht, das gar nicht, einfach oder mehrfach durch Substituenten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe Cyano, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl)}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl)}$, $\text{(C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl)}$, Fluor, Chlor, Brom, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Fluoralkyl}$, wobei Fluoralkyl für einen einfach, mehrfach oder vollständig durch Fluor substituierten Alkylrest steht und

Hal für Fluor, Chlor, Brom oder Iod steht

zu Verbindungen der Formel (XVI)



umgesetzt werden.

in der Ar, R¹, R² und R¹⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen.

3. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** im Schritt a) Verbindungen der Formel (II) mit der in Anspruch 1 genannten Bedeutung eingesetzt werden.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** in den Formeln (I) bis (V) Ar steht für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen oder heteroaromatische Reste mit 4 bis 24 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten heteroaromatischen Rest mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sind und wobei die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatischen Reste mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sind, ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Nitro, Cyano, freies oder geschütztes Formyl, C₁-C₁₂-Alkyl, C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₅-C₁₄-Aryl, C₆-C₁₅-Arylalkyl, -PO-[(C₁-C₈)-Alkyl]₂, -PO-[(C₅-C₁₄)-Aryl]₂, -PO-[(C₁-C₈)-Alkyl](C₅-C₁₄)-Aryl], Tri(C₁-C₈-alkyl)siloxyl oder Resten der allgemeinen Formel (VII),



in der unabhängig voneinander

A fehlt oder für einen C₁-C₈-Alkylrest steht und

B fehlt oder für Sauerstoff, Schwefel oder NR⁴ steht,

wobei R⁴ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₅-Arylalkyl oder C₅-C₁₄-Aryl bedeutet und

D für eine Carbonyl-Gruppe steht und

E für R⁵, OR⁵, NHR⁶ oder N(R⁶)₂ steht,

wobei R⁵ für C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₅-Arylalkyl, C₁-C₈-Halogenalkyl oder C₅-C₁₄-Aryl und

R⁶ jeweils unabhängig für C₁-C₈-Alkyl, C₆-C₁₅-Arylalkyl oder C₅-C₁₄-Aryl oder N(R⁶)₂ zusammen für einen cyclischen Aminorest steht,

oder Resten der allgemeinen Formeln (VIIIa-e)



in denen A, B, E und R² die oben angegebene Bedeutung besitzen und W für OH, NH₂, oder OM steht, wobei M ein Alkalimetallion, ein halbes Äquivalent eines Erdalkalimetallions, ein Ammoniumion oder ein organisches Am-

moniumion bedeutet.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** in den Formeln (I) bis (V) Ar für 2-Thiophen-yl steht.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Verbindungen der Formel (II) Methyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Isopropyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, tert.-Butyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, 2-Ethylhexyl-3-oxo-3-(2-thiophen-yl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, Isopropyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, tert.-Butyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, 2-Ethylhexyl-3-oxo-3-(phenyl)propanoat, Methyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat, Ethyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat, Isopropyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat, tert.-Butyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat oder 2-Ethylhexyl-3-oxo-3-(4-tolyl)propanoat eingesetzt werden.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindungen der Formel (II) durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (IX)



in der Ar die unter der Formel (I) genannte Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt, mit Verbindungen der Formel (X)



erhalten wurden,

in denen die Reste R³ jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter der Formel (II) angegeben wurden.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindungen der Formel (III) durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (IX)



in der Ar die unter der Formel (I) genannte Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt, mit Verbindungen der Formel (XI)



erhalten wurden,

in denen die Reste R¹, R² und R³ jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter den Formeln (II) und (III) angegeben wurden.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** Schritt a) so durchgeführt wird, dass die Verbindungen der Formel (II) oder die Verbindungen der Formel (IV)

- i) in Gegenwart eines Ruthenium, Rhodium oder Iridium enthaltenden Katalysators und
- ii) in Gegenwart von mindestens einem Amin, das zumindest teilweise in protonierter Form vorliegt,
- iii) mit Ameisensäure, Formiaten oder Mischungen davon

umgesetzt werden.

10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Katalysatoren solche verwendet werden, die Rutheniumkomplexe enthalten.

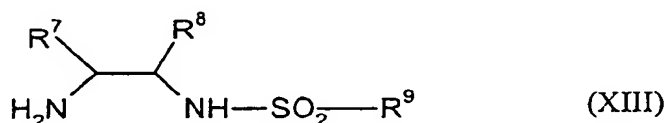
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Rutheniumkomplexe solche verwendet werden, die durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (XII) mit Verbindungen der Formel (XIII) erhältlich sind, oder Komplexe der Formel (XIV), wobei in den Verbindungen der Formel (XII)



Aren steht für eine koordinierte aromatische Verbindung mit 6 bis 12 Ringkohlenstoffatomen, die weiterhin mit bis zu 6 Resten substituiert sein kann, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe C₁-C₃-Alkyl, Benzyl und Phenyl und

X für Chlor, Brom oder Iod steht,

und wobei in der Formel (XIII)



R⁷ und R⁸ jeweils unabhängig voneinander beispielsweise für C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₁₅-Aryl oder C₅-C₁₆-Arylalkyl oder R⁷ und R⁸ zusammen für einen geradkettigen oder verzweigten C₃-C₁₂-Alkylen-Rest stehen und,

R⁹ für C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Fluoralkyl oder C₄-C₁₅-Aryl steht,

und wobei in der Formel (XIV)



Aren und X jeweils die unter Formel (XII) angegebene Bedeutung besitzen und (XIII) für Verbindungen der Formel (XIII) mit der dort angegebenen Bedeutung steht.

12. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 und 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** als Rutheniumkomplexe solche verwendet werden, die durch Umsetzung von S,S- oder R,R-N-p-Toluolsulfonyl-1,2-diphenylethylendiamin und Cumoldichlororuthenium-Dimer erhältlich sind.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** Mischungen von Ameisensäure und Triethylamin verwendet werden.

14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Reaktionstemperatur -10 bis 150°C beträgt.

15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die molare Menge an Ruthenium 0,01 bis 1,0 mol-% bezogen auf das eingesetzte Substrat beträgt.

16. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Reduktion im Schritt c) mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt wird.

17. (S)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-N-methylpropionsäureamid, (R)-3-Hydroxy-3-(2-thiophen-yl)-N-methylpropionsäureamid sowie die racemische und beliebige Mischungen dieser Verbindungen.

18. Verwendung von enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formeln (I), (V) und (XVI) mit der in den Ansprü-

chen 1 und 2 genannten Bedeutung zur Herstellung von Pharmazeutika.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 03 00 4920

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	ASHOK KUMAR ET AL: "A new chemoenzymatic enantioselective synthesis of R-(-)-Tomoxetine, (R)- and (S)-Fluoxetine" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 32, Nr. 16, 1991, Seiten 1901-1904, XP002121769 ISSN: 0040-4039 *Schema auf S. 1902*	18	C07C213/00 C07C231/18 C07C51/347 C07C67/00 C07C215/30 C07C235/34 C07C59/48 C07C69/732 C07D333/20
Y	*Schema auf S. 1902*	1-16	
X	HUANG, H.-L., ET AL: "The synthesis of a chiral fluoxetine intermediate by catalytic enantioselective hydrogenation of benzoylacetamide" TETRAHEDRON: ASYMMETRY, Bd. 9, 1998, Seiten 1637-1640, XP002240972 *Schema 1*	18	
Y	*das ganze Dokument*	1-16	
X	SAKURABA S ET AL: "EFFICIENT ASYMMETRIC HYDROGENATION OF BETA- AND GAMMA-AMINO KETONE DERIVATIVES LEADING TO PRACTICAL SYNTHESIS OF FLUOXETINE AND EPROZINOL" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, Bd. 43, Nr. 5, 1995, Seiten 748-753, XP001071298 ISSN: 0009-2363 * Seite 749 *	18	C07C C07D
Y	* Seite 748 - Seite 749; Tabellen 1,2 *	1-16	
	--- -/-		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 13. Mai 2003	
		Früher Österle, C	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.02 (P01Q03)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 03 00 4920

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	DEETER J ET AL: "ASYMMETRIC SYNTHESIS AND ABSOLUTE STEREOCHEMISTRY OF LY248686" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 31, Nr. 49, 26. November 1990 (1990-11-26), Seiten 7101-7104, XP001119089 ISSN: 0040-4039 *Schema S. 7102* *das ganze Dokument*	18	
Y		1-16	
D,X	LIU H ET AL: "CHEMO-ENZYMATIC SYNTHESIS OF THE ANTIDEPRESSANT DULOXETINE AND ITS ENANTIOMER" CHIRALITY, WILEY-LISS, NEW YORK, US, Bd. 12, Nr. 1, 2000, Seiten 26-29, XP009000316 ISSN: 0899-0042 * Abbildung 1 * *das ganze Dokument*	18	
A		1-16	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (InCL7)
X	LIU, H.-L. ET AL: "Chemoenzymatic synthesis of the non-tricyclic antidepressants Fluoxetine, Tomoxetine and Nisoxetine" J.CHEM.SOC., PERKIN TRANS. 1, 2000, Seiten 1767-1769, XP002240973 *Verbindung 5* * Seite 1767, Spalte 1 * *das ganze Dokument*	18	
A		1-16	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 13. Mai 2003	Prüfer Österle, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur		T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 03 02 (P04.203)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 03 00 4920

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Y	EVERAERE, K. ET AL: "Steric effects in the enantioselective transfer hydrogenation of 2-arylacetates" TETRAHEDRON:ASYMMETRY, Bd. 10, 1999, Seiten 4663-4666, XP002240974 *Zitat 6.(b)* * Seite 4664 *	1-16	
X	BOGER, D.L. ET AL: "Total Synthesis of Bleomycin A2 and Related Agents. 2. Synthesis of (-)-Pyrimidoblastic Acid, epi-(+)-Pyrimidoblastic Acid, (+)-Desacetamidopyrimidoblastic Acid, and (-)-Desacetamidopyrimidoblastic Acid" J.AM.CHEM.SOC., Bd. 116, Nr. 13, 1994, Seiten 5619-5630, XP002240975 *Schema 7 und Verbindung 43*	18	
Y	NOYORI, R. ET AL: "Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones Using a Formic Acid-Triethylamine Mixture" J.AM.CHEM.SOC., Bd. 118, Nr. 10, 1996, Seiten 2521-2522, XP002240976 *das ganze Dokument* -& NOYORI, R. ET AL: J.AM.CHEM.SOC. - SUPPORTING INFORMATION, Bd. 118, 1996, Seiten 1-39, XP002240977 * Seite 2 *	1-16	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 13. Mai 2003	Prüfer Österle, C
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 (03.02.02) (P4/C03)